

A E

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-308579

(43)公開日 平成4年(1992)10月30日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/70		7252-4C		
A 6 1 K 31/415	ACV	7475-4C		
	ADA			
	ADU			
	AEJ			

審査請求 未請求 請求項の数14(全 21 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-19353

(22)出願日 平成4年(1992)1月9日

(31)優先権主張番号 91-00185

(32)優先日 1991年1月9日

(33)優先権主張国 フランス (F R)

(71)出願人 590003076

ルセル-ユクラフ

ROUSSEL-UCLAF

フランス国75007パリ、ブルバール・デ・ザンパリッド35

(72)発明者 マルティヌ・ガイヤールケリー

フランス国パリ、リュ・ノートル・ダム・ド・ロレット、54

(72)発明者 フランソワ・グーベ

フランス国パリ、リュ・デ・ポロンテール、54

(74)代理人 弁理士 倉内 基弘 (外1名)

最終頁に続く

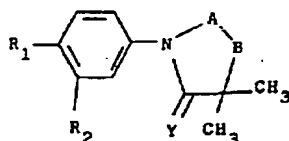
(54)【発明の名称】 新規なフェニルイミダゾリジン類、それらの製造法、薬剤としての使用及びそれらを含有する製薬組成物

(57)【要約】

【目的】 本発明は、新規なフェニルイミダゾリジン類、それらの製造法及びそれらを含有する薬剤を提供する。

【構成】 本発明の新規なフェニルイミダゾリジン類は、次式 (I)

【化1】

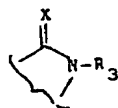


(I)

(ここで、Xは酸素又は硫黄を表わし、R<sub>3</sub>は水素及び置換されていてもよいアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアリールアルキルのうちから選択される)の基のうちから選択され、Yは酸素若しくは硫黄又はNH基を表わす)を有する。これらは抗男性ホルモン活性を有する。

【ここで、R<sub>1</sub>はシアノ、ニトロ又はハロゲンを表わし、R<sub>2</sub>はトリフルオルメチル又はハロゲンを表わし、基-A-B-は次式

【化2】



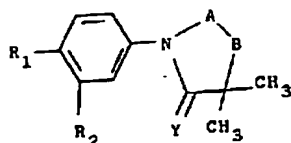
及び



【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I)

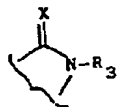
【化1】



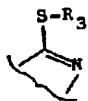
(I)

【ここで、R<sub>1</sub> はシアノ若しくはニトロ基又はハロゲン原子を表わし、R<sub>2</sub> はトリフルオルメチル基又はハロゲン原子を表わし、基-A-B-は次式

【化2】

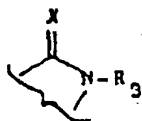


及び



【ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R<sub>3</sub> は下記の基・水素原子、及び・多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアリールアルキル基（これらの基はヒドロキシル基、ハロゲン原子、メルカプト基、シアノ基、多くとも7個の炭素原子を含有するアシル若しくはアシルオキシ基、置換されていてもよいS-アリール基（ここで、硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）、遊離の、エステル化された、アミド化された若しくは塩形成されたカルボキシル基、アミノ基、モノ若しくはジアルキルアミノ基又は硫黄、酸素若しくは窒素原子のうちから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する3～6員の複素環式基のうちから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル、アルケニル又はアルキニル基はさらに1個以上の酸素、窒素又は硫黄原子（硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）で中断されていてもよく、また前記アリール又はアリールアルキル基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ又はトリフルオルメチル基で置換されていてもよい）の基のうちから選択され、Yは酸素若しくは硫黄原子又は=NH基を表わす）の化合物（但し、基-A-B-が次式

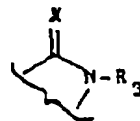
【化3】



【ここで、Xは酸素原子を表わし、R<sub>3</sub> は水素原子を表わす）基を表わし、Yが酸素原子又はNH基を表わし、R<sub>2</sub> がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし且つR<sub>1</sub> がニトロ基又はハロゲン原子を表わす化合物を除く）。

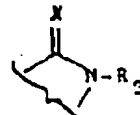
【請求項2】 Yが酸素原子を表わす請求項1記載の式

(I) の化合物（但し、基-A-B-が次式【化4】



【ここで、Xは酸素原子を表わし、R<sub>3</sub> は水素原子を表わす）基を表わし、R<sub>2</sub> がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし且つR<sub>1</sub> がニトロ基又はハロゲン原子を表わす化合物を除く）。

【請求項3】 基-A-B-が次式【化5】



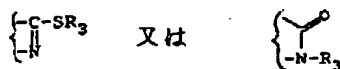
【ここで、Xは硫黄原子を表わし、R<sub>3</sub> は請求項1記載の意味を有する）の基を表わす請求項1又は2記載の式 (I) の化合物。

【請求項4】 R<sub>3</sub> が水素原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基を表わす請求項3記載の式 (I) の化合物。

【請求項5】 R<sub>1</sub> がシアノ基又はハロゲン原子を表わす請求項1～4のいずれかに記載の式 (I) の化合物。

【請求項6】 R<sub>1</sub> がC1原子を表わす請求項5記載の式 (I) の化合物。

【請求項7】 基-A-B-が次式【化6】



又は



【ここで、R<sub>3</sub> は多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル若しくはアルケニル基又は置換されていてもよいアリールアルキル基を表わす）の基を表わす請求項1又は2記載の式 (I) の化合物。

【請求項8】 化合物名が下記の通りである請求項1～5のいずれかに記載の式 (I) の化合物。・4-（5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル）-2-（トリフルオルメチル）ベンゾニトリル、・4-（4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル）-2-（トリフルオルメチル）ベンゾニトリル、・4-[4, 4-ジメチル-3-（2-ヒドロキシエチル）-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-（トリフルオルメチル）ベンゾニトリル、・3-（3, 4-ジクロルフェニル）-2-チオキソ-1, 5, 5-トリメチル-4-イミダゾリジノン。

【請求項9】 化合物名が下記の通りである請求項1、2又は7のいずれかに記載の式 (I) の化合物。・1-（4-ニトロ-3-（トリフルオルメチル）フェニル）

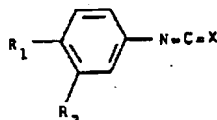
3

-3, 4, 4-トリメチル-2, 5-イミダゾリジンジオン、・4-[ [4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-(フェニルメチル)チオ]-1H-イミダゾール-1-イル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル。

【請求項10】 請求項1記載の一般式(I)の化合物を製造する方法であって、

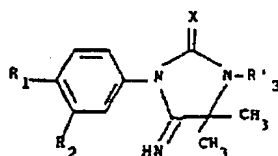
(i) 次式(II)

【化7】



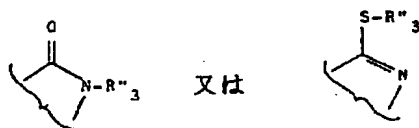
(II)

(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びXは前記の意味を有する)の\*

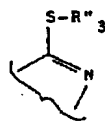


(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X及びR'<sub>3</sub>は前記の意味を有する)の化合物を得、式(IV)の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：a) R'<sub>3</sub>が有し得る保護基の除去、b) >C=NH基のケトン官能基への加水分解及び必要ならば>C=S基の>C=O基への転化、c) >C=O基の>C=S基への転化、d) R'<sub>3</sub>が水素原子を表わす式(IV)の化合物に、>C=NH基をケトン官能基に加水分解した後、式Hal-R''<sub>3</sub> (ここで、R''は水素原子を除いてR'<sub>3</sub>の意味を有し、Halはハロゲン原子を表わす)の反応剤を作用させて、基-A-Bが次式

【化10】



又は



(ここで、R''<sub>3</sub>は前記の意味を有する)の基を表わす式(I)の化合物を取得し、所望ならばこれらの化合物にR''<sub>3</sub>が有し得る保護基の除去剤を作用させ、又は必要ならばエステル化、アミド化若しくは塩形成剤を作用させることのうちの任意の一つ以上の反応に任意の順序で付すか、或いは(i)式Hal-R''<sub>3</sub> (ここで、Hal及びR''は前記の意味を有する)の反応剤を次式(IV')

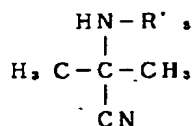
【化11】

50 【化13】

4

\*化合物を第三級塩基の存在下に次式(III)

【化8】

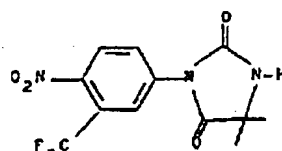


(III)

(ここで、R'<sub>3</sub>は、存在し得る反応性官能基が保護されていてもよいR<sub>3</sub>について前記した意味を有する。但し、R<sub>1</sub>がニトロ基又はハロゲン原子を表わすとき及びR<sub>2</sub>がハロゲン原子又はCF<sub>3</sub>基を表わし且つXが酸素原子を表わすときは、R'<sub>3</sub>は水素原子を表わし得ないものとする)の化合物と反応させて次式(IV)

【化9】

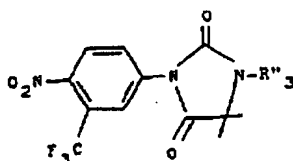
(IV)



(IV')

の化合物と反応させて次式(IV'')

【化12】



(IV'')

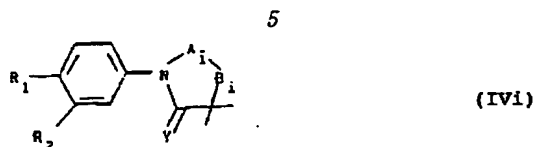
の化合物を得、式(IV'')の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：a) R''<sub>3</sub>が有し得る保護基の除去、必要ならばエステル化、アミド化若しくは塩形成剤の作用、b) >C=O基の>C=S基への転化のうちの任意の一つ以上の反応に任意の順序で付すことを特徴とする式(I)の化合物の製造法。

【請求項11】 請求項1～7のいずれかに記載の式(I)の化合物からなる製薬上許容できる薬剤。

【請求項12】 請求項8又は9記載の式の化合物からなる薬剤。

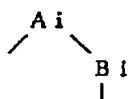
【請求項13】 請求項11又は12記載の薬剤の少なくとも1種を活性成分として含有する製薬組成物。

【請求項14】 新規な工業用化合物としての次式(IVi)



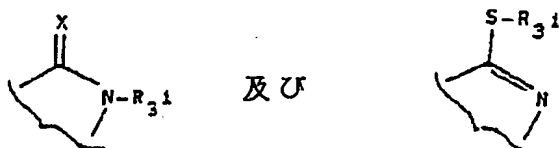
{ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びYは請求項1記載の意味を有し、式

【化14】



の基は次式

【化15】



{ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R<sub>3</sub>iは保護された官能基を含有するR<sub>3</sub>の意味のうちから選択される}の基のうちから選択される}の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、新規なフェニルイミダゾリジン類、それらの製造法、薬剤としての使用及びそれらを含有する製薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】特公昭48-87030号には、3-フェニル-2-チオヒダントイン類が記載されており、これらはある種の植物の発芽を抑制するものとして示されている。また、仏国特許第2329276号には、イミダゾリジン類が記載され、これらは抗男性ホルモン活性を有するものとして示されている。

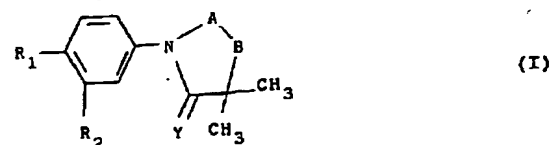
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、これらの特許に記載の化合物とは異なるフェニルイミダゾリジン化合物を提供することである。

【0004】

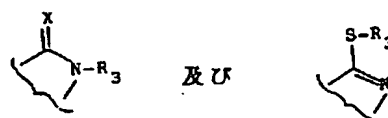
【課題を解決するための手段】従って、本発明は、次の一般式(I)

【化16】



{ここで、R<sub>1</sub>はシアノ若しくはニトロ基又はハロゲン原子を表わし、R<sub>2</sub>はトリフルオルメチル基又はハロゲ

ン原子を表わし、基-A-B-は次式  
【化17】



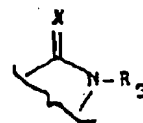
{ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R<sub>3</sub>は下記の基

・水素原子、及び

- 10 ・多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール又はアリールアルキル基（これらの基はヒドロキシル基、ハロゲン原子、メルカプト基、シアノ基、多くとも7個の炭素原子を含有するアシル若しくはアシルオキシ基、置換されていてもよいS-アリール基（ここで、硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）、遊離の、エステル化された、アミド化された若しくは塩形成されたカルボキシル基、アミノ基、モノ若しくはジアルキルアミノ基又は硫黄、酸素若しくは窒素原子のうちから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する3~6員の複素環式基のうちから選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、前記アルキル、アルケニル又はアルキニル基はさらに1個以上の酸素、窒素又は硫黄原子（硫黄原子はスルホキシド又はスルホンの形で酸化されていてもよい）で中断されていてもよく、また前記アリール又はアリールアルキル基はアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ又はトリフルオルメチル基で置換されていてもよい）の基のうちから選択され、Yは酸素若しくは硫黄原子又はNH基を表わす}の化合物（但し、基-A-B-が次式

20

【化18】



{ここで、Xは酸素原子を表わし、R<sub>3</sub>は水素原子を表わす}基を表わし、Yが酸素原子又はNH基を表わし、R<sub>3</sub>がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし、且つR<sub>1</sub>がニトロ基又はハロゲン原子を表わす化合物を除く}に関する。

40

【0005】

【発明の具体的な説明】R<sub>3</sub>の定義については、使用した定義は下記の意味を有する。多くとも12個の炭素原子を含有するアルキル基は、例えば、直鎖又は分岐鎖状のメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、sec-ペンチル、t-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、sec-ヘキシル、t-ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ウンデシル又はドデシル基を意味するも

7

のと解されたい。多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基、特にメチル、エチル、プロピル及びイソプロピル基が好ましい。多くとも12個の炭素原子を含有するアルケニル基は、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル又はヘキセニル基を意味するものと解されたい。多くとも4個の炭素原子を含有するアルケニル基、特にビニル又はアリル基が好ましい。多くとも12個の炭素原子を含有するアルキニル基は、例えば、エチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル又はヘキシニル基を意味するものと解されたい。多くとも4個の炭素原子を含有するアルキニル基、特にエチニル及びプロパルギル基が好ましい。

【0006】アリール基は、フェニル若しくはナフチル基のような炭素環式アリール基又は好ましくは酸素、硫黄及び窒素原子のうちから選択される1個以上のヘテロ原子を含有する5若しくは6員の複素環式アリール基を意味するものと解されたい。5員の複素環式アリール基のうちでは、フリル、チエニル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル及びイソオキサゾリル基が挙げられる。6員の複素環式アリール基のうちでは、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル及びピラジニル基が挙げられる。縮合アリール基のうちでは、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル及びキノリニル基が挙げられる。フェニル基が好ましい。アリールアルキル基は、前記のアルキル基と前記のアリール基との組合せから生じる基を意味するものと解されたい。ベンジル又はフェニルエチル基が好ましい。

【0007】ハロゲンとは、もちろん、弗素、塩素、臭素又は沃素原子を意味するものと解されたい。弗素、塩素又は臭素原子が好ましい。1個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基の特定の例としては、モノフルオル-、モノクロル-、モノブロム-若しくはモノヨードメチル、ジフルオル-、ジクロル-若しくはジブロムメチル及びトリフルオルメチル基が挙げられる。置換されたアリール又はアリールアルキル基の特定の例としては、フェニル基がp-位置において弗素原子又はメトキシ若しくはトリフルオルメチル基で置換されたものが挙げられる。

【0008】アシル基は、好ましくは、多くとも7個の炭素原子を含有する基、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル又はベンゾイル基を意味するものと解される。しかし、バレリル、ヘキサノイル、アクリロイル、クロトノイル又はカルバモイル基も表わすことができる。ホルミル基も挙げられる。アシルオキシ基は、アシル基が前記の意味を有する基、例えばアセトキシ又はプロピオニルオキシ基を意味するものと解されたい。

【0009】エステル化されたカルボキシル基は、アルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカ

8

ルボニル又はt-ブトキシカルボニル基を意味するものと解されたい。容易に解裂できるエステル残基で形成された基、例えば、メトキシメチル又はエトキシメチル基；ピバロイルオキシメチル、ピバロイルオキシエチル、アセトキシメチル若しくはアセトキシエチルのようなアシルオキシアルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル若しくはメトキシカルボニルオキシエチル又はイソプロピルオキシカルボニルオキシメチル若しくはイソプロピルオキシカルボニルオキシエチルのようなアルキルオキシカルボニルオキシアルキル基が挙げられる。このようなエステル基の列挙は、例えばヨーロッパ特許第0034536号に見出される。アミド化されたカルボキシル基は、式-CON(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)（ここで、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は同一であっても異なってもよく、水素原子又は1~4個の炭素原子を含有するアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル又はt-ブチル基を表わす）の基を意味するものと解されたい。式-CON(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)の基のうちでは、アミノ基、モノ-又はジメチルアミノ基が好ましい。式N(R<sub>4</sub>)(R<sub>5</sub>)の基は、複素環（これは追加のヘテロ原子を含有していてもよい）を表わすことができる。ピロリル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、ピペリジノ、モルホリノ及びピペラジニル基が挙げられる。ピペリジノ又はモルホリノ基が好ましい。塩形成されたカルボキシ基は、例えば、等価のナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム又はアンモニウムで形成された塩を意味するものと解されたい。メチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン及びトリエチルアミンのような有機塩基で形成された塩も挙げられる。ナトリウム塩が好ましい。

【0010】アルキルアミノ基は、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ又は直鎖若しくは分岐鎖状ブチルアミノ基を意味するものと解されたい。多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基が好ましい。アルキル基は前記のようなアルキル基のうちから選択される。ジアルキルアミノ基は、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ又はメチルエチルアミノ基を意味するものと解されたい。前記のように、前記の列挙のうちから選択される多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基が好ましい。

【0011】1個以上のヘテロ原子を含有する複素環式基は、例えば、オキシラニル、オキシソラニル、ジオキシラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル基のような飽和単環式複素環式基を意味するものと解されたい。

【0012】硫黄、酸素又は窒素原子のうちから選択されるヘテロ原子で中断されていてもよいアルキル、アルケニル又はアルキニル基は、これらの原子（これらはそ

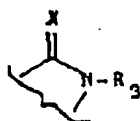
9

の構造中で同一であっても異なってもよい)の1個以上を含有する基を意味するものと解されたい。これらのヘテロ原子は、明らかに、その基の末端には位置し得ないものである。例えば、メトキシメチル若しくはメトキシエチルのようなアルコキシアルキル基又はメトキシエトキシメチルのようなアルコキシアルコキシアルキル基が挙げられる。

【0013】式(I)の化合物が酸により塩形成できるアミノ基を含有するときは、これらの酸の塩もまた本発明の一部であることを理解されたい。例えば、塩酸及びメタンスルホン酸で形成された塩類が挙げられる。

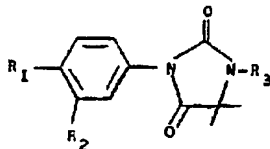
【0014】また、本発明は、特に、Yが酸素原子を表わす前記の式(I)の化合物(但し、基-A-B-が次式

【化19】



(ここで、Xは酸素原子を表わし、R<sub>3</sub>は水素原子を表わす)基を表わし、R<sub>2</sub>がハロゲン原子又はトリフルオルメチル基を表わし且つR<sub>1</sub>がニトロ基又はハロゲン原子を表わす化合物を除く)に関する。これらの化合物のうちでも、本発明は、特に、基-A-B-が次式

【化20】

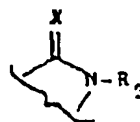


(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は前記の意味を有する)に相当する前記の式(I)の化合物(但し、R<sub>1</sub>がニトロ基を表わし、R<sub>2</sub>がトリフルオルメチル基を表わし且つR<sub>3</sub>が酸素原子を表わす化合物を除く)に関する。これらの化合物のうちでも、本発明は、R<sub>1</sub>がニトロ基を表わし、R<sub>3</sub>が遊離の、エステル化された又は塩形成されたカルボキシル基で置換されていてもよい多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル又はアルケニル基を表わす前記の式(I)の化合物に関する。

【0017】本発明の好ましい化合物のうちでも、化合物名が下記の通りである前記の式(I)の化合物が挙げられる。・4-(5-オキソ-2-チオキソ-3,4,4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、・4-(4,4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、・4-[4,4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、

\*

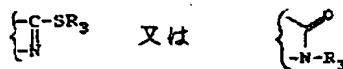
10



(ここで、Xは硫黄原子を表わし、R<sub>3</sub>は前記の意味を有する)の基を表わす前記の式(I)の化合物に関する。さらに詳しくは、本発明は、R<sub>3</sub>が水素原子又はヒドロキシル基で置換されていてもよい多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル基を表わす式(I)の化合物に関する。これらの化合物のうちでは、特に、本発明は、R<sub>1</sub>がシアノ基又はハロゲン原子、特に塩素原子を表わす式(I)の化合物に関する。

【0015】さらに詳しくは、本発明は、基-A-B-が次式

【化21】



(ここで、R<sub>3</sub>は多くとも4個の炭素原子を含有するアルキル若しくはアルケニル基又は置換されていてもよいアリールアルキル基を表わす)の基を表わす前記の式(I)の化合物に関する。

【0016】さらに、本発明は、次式(I')

【化22】

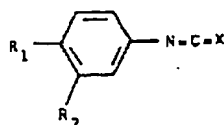
(I')

\*

3-(3,4-ジクロロフェニル)-2-チオキソ-1,5,5-トリメチル-4-イミダゾリジノン、・1-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-3,4,4-トリメチル-2,5-イミダゾリジンジオン、・4-[4,5-ジヒドロ-4,4-ジメチル-5-オキソ-2-(フェニルメチル)チオ]-1H-イミダゾール-1-イル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル。

40 【0018】また、本発明は、(i)次式(II)

【化23】

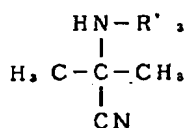


(II)

(ここで、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びXは前記の意味を有する)の化合物を第三級塩基の存在下に次式(III)

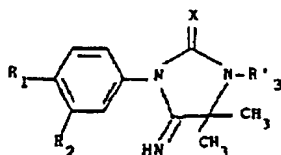
【化24】

11



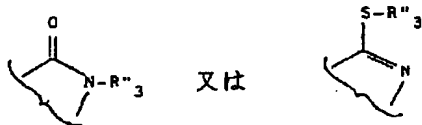
(III)

(ここで、 $\text{R}'_3$ は、存在し得る反応性官能基が保護され\*



(ここで、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{X}$ 及び $\text{R}'_3$ は前記の意味を有する)の化合物を得、式(IV)の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：a)  $\text{R}'_3$ が有し得る保護基の除去、b)  $>\text{C}=\text{NH}$ 基のケトン官能基への加水分解及び必要ならば $>\text{C}=\text{S}$ 基の $>\text{C}=\text{O}$ 基への転化、c)  $>\text{C}=\text{O}$ 基の $>\text{C}=\text{S}$ 基への転化、d)  $\text{R}'_3$ が水素原子を表わす式(IV)の化合物に、 $>\text{C}=\text{NH}$ 基をケトン官能基に加水分解した後に、式 $\text{Hal}-\text{R}''_3$ (ここで、 $\text{R}''$ は水素原子を除いて $\text{R}'_3$ の意味を有し、 $\text{Hal}$ はハロゲン原子を表わす)の反応剤を作用させて、基-A-Bが次式

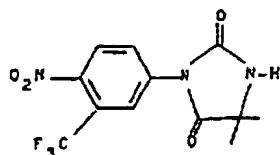
【化26】



又は

(ここで、 $\text{R}''_3$ は前記の意味を有する)の基を表わす式(I)の化合物を取得し、所望ならばこれらの化合物に $\text{R}''_3$ が有し得る保護基の除去剤を作用させ、又は必要ならばエステル化、アミド化若しくは塩形成剤を作用させることのうちの任意の一つ以上の反応に任意の順序で付すか、或いは(i)式 $\text{Hal}-\text{R}''_3$ (ここで、 $\text{Hal}$ 及び $\text{R}''$ は前記の意味を有する)の反応剤を次式(IV')

【化27】



(IV')

の化合物と反応させて次式(IV'')

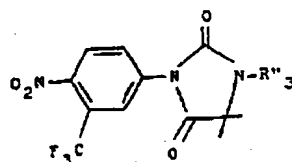
【化28】

12

\*ていてもよい $\text{R}_3$ について前記した意味を有する。但し、 $\text{R}_1$ がニトロ基又はハロゲン原子を表わすとき及び $\text{R}_2$ がハロゲン原子又は $\text{CF}_3$ 基を表わし且つ $\text{X}$ が酸素原子を表わすときは、 $\text{R}'_3$ は水素原子を表わし得ないものとする)の化合物と反応させて次式(IV)

【化25】

(IV)



(IV'')

の化合物を得、式(IV'')の化合物に、必要ならば又は所望ならば、下記の反応：a)  $\text{R}''_3$ が有し得る保護基の除去、必要ならばエステル化、アミド化若しくは塩形成剤の作用、b)  $>\text{C}=\text{O}$ 基の $>\text{C}=\text{S}$ 基への転化のうちの任意の一つ以上の反応に任意の順序で付すことを特徴とする前記の式(I)の化合物の製造法に関する。

【0019】式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、好ましくは、テトラヒドロフラン又はジクロロエタンのような有機溶媒中で行われるが、エチルエーテル又はイソプロピルエーテルも使用できる。この反応は、トリエチルアミンのような第三級塩基或いはピリジン又はメチルエチルピリジンの存在下に行われる。 $\text{R}_3$ が含有し得る反応性官能基及び式(III)又は式(IV'')の化合物において場合により保護されている反応性官能基は、ヒドロキシル又はアミノ官能基である。これらの官能基を保護するには慣用の保護基が使用される。アミノ基の保護基は、例えば、*t*-ブチル、*t*-アミル、トリクロルアセチル、クロルアセチル、ベンズヒドリル、トリチル、ホルミル又はベンジルオキシカルボニル基が挙げられる。ヒドロキシル基の保護基としては、ホルミル、クロルアセチル、テトラヒドロピラニル、トリメチルシリル及び*t*-ブチルジメチルシリルのような基が挙げられる。上記の列挙は限定的でなく、またその他の保護基、例えばペプチドの化学で周知の基を使用できることを理解されたい。このような保護基の列挙は、例えば仏国特許第249995号に見出される。場合におり行う保護基の除去は、この仏国特許第249995号に記載のように行われる。好ましい除去方法は、塩酸、ベンゼンスルホン酸若しくは

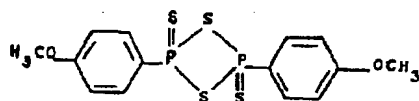
-トルエンスルホン酸、蟻酸又はトリフルオル酢酸のうちから選択される酸を使用する酸加水分解である。塩酸が好ましい。

50 【0020】場合により行う $>\text{C}=\text{NH}$ 基からケトン基

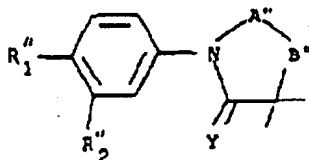
13

への加水分解は、好ましくは、例えば還流下に、塩酸水溶液のような酸を使用して行われる。 $>C=NH$ 基からケトン基への加水分解が $>C=S$ 基をも含有する分子について行われるときは、後者の基は $>C=O$ 基に転化され得る。この際に、 $R_1$ が含有し得る遊離のOH基はSH基に転化され得る。 $>C=O$ 基の $>C=S$ 基への転化は、次式

【化29】

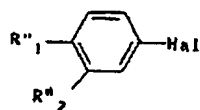


のロウエッソン試薬を使用して行われる。これは、例えば、フルカ (FLUKA) 社により市販されている製品であって、その使用は例えば文献：Bull. Soc. Belg. Vol. 87, No. 3 (1987), p. 229に記載されている。2個の $>C=O$ 官能基を2個の $>C=S$ 官能基に転化したいときは、反応は、過剰のロウエッソン試薬の存在下に行われる。 $>C=S$ 官能基と $>C=O$ 官能基を含有する分子であってその $>C=O$ 官能基を $>C=S$ 官能基に転化しようと望むものから出発するときも同じことがいえる。他方、2個の $>C=O$ 基を含有する分子であって1個だけの $>C=S$ 官能基を含有する化合物を得たいと望むものから出発するときは、反応は不足量のロウエッソン試薬の存在下に行われる。この場合には、3種の化合物の混合物が一般に得られる。即ち、2種の化合物のそれぞれは1\*



(ついで、 $R''_1$ 、 $R''_2$ 及び $-A''-B''-$ は $R_1$ 、 $R_2$ 及び $-A-B-$ について前記した意味を有する。但し、 $-A''-B''-$ が $-CO-N(R''_3)-$ 基(ここで、 $R''_3$ は水素原子又は多くとも7個の炭素原子を含有する直鎖若しくは分岐鎖状アルキル基を表わす)を表わし且つYが酸素原子を表わすときは、 $R''_1$ はシアノ基を表わすものとする)の化合物を製造するにあたり、次式 (V)

【化31】



(V)

(ここで、 $R''_1$ 及び $R''_2$ は前記の意味を有し、 $Ha1$ はハロゲン原子を表わす)の化合物を次式 (VI)

【化32】

14

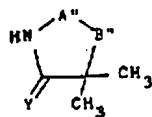
\*個の $>C=O$ 官能基と1個の $>C=S$ 官能基を含有し、もう一つは2個の $>C=S$ 官能基を含有する。これらの化合物は、次いでクロマトグラフィーのような通常の方法により分離することができる。

【0021】式 (IV) 又は式 (IV') の化合物に対する式  $Ha1-R''_3$  の反応剤の作用は、水素化ナトリウム又は水素化カリウムのような強塩基の存在下に行われる。この反応は、 $t$ -ブチルアンモニウム塩のような第四アンモニウム塩の存在下に相移動条件下に行うことができる。置換基 $R''_3$ が有し得る保護基は、例えば、 $R_1$ について前記したものの中の一つであってよい。保護基の除去は前記した条件下で行われる。塩酸による $t$ -ブチルジメチルシリル基の除去の例を後記の実験の部に示す。 $R''$ が遊離のOH基を含有する式 (I) の化合物の場合により行うエステル化は、良く知られた条件下で行われる。例えば、ピリジンのような塩基の存在下に酸又はその官能性誘導体、例えば無水酢酸のような無水物を使用することが可能である。 $R''_3$ が $COOH$ 基を含有する式 (I) の化合物の場合により行うエステル化又は塩形成は、当業者に良く知られた条件下で行われる。 $R''_3$ が $COOH$ 基を含有する式 (I) の化合物の場合により行うアミド化は良く知られた条件下で行われる。酸の官能性誘導体、例えば対称又は混合無水物に対して第一又は第二アミンを使用することができる。

【0022】また、本発明は、次式 (I'')

【化30】

(I'')



(VI)

(ここで、 $-A''-B''-$ 及びYは前記の意味を有する)の化合物と、触媒及び適当ならば溶媒の存在下に反応させることを特徴とする式 (I'') の化合物の製造法に関する。

【0023】式 (V) の化合物に関する限りでは、用語「 $Ha1$ 」は好ましくは塩素原子を表わすが、しかし臭素又は沃素原子を表わすことができる。触媒の役目は、多分、発生するハロゲン化水素を捕捉し、しかして式 (V) の化合物と式 (VI) の化合物との縮合を容易にして所望の化合物を与えることであると思われる。詳しくは、本発明は、触媒が本来の若しくは酸化された形の金属又は塩基である前記のような製造法に関する。使用される触媒は、本来の形、金属酸化物の形又は金属塩の形の金属であってよい。また触媒は、塩基であってよい。



使用される触媒が金属であるときは、この金属は銅又はニッケルであってよい。金属塩は、塩化物又は酢酸塩である。触媒が塩基であるときは、この塩基は、例えば、苛性ソーダ又はカリであってよく、そして所望ならばジメチルスルホキシドを反応混合物に添加することができる。さらに詳しくは、本発明は、触媒が酸化第一銅、酸化第二銅、金属銅及び苛性ソーダ又はカリのような塩基のうちから選択される前記の製造法に関する。触媒として使用される本来の形の銅は、好ましくは粉末状である。特に、本発明は、触媒が酸化第一銅である前記の製造法に関する。使用される溶媒は、好ましくは、例えばジフェニルエーテル、ジグリム、トリグリム及びジメチルスルホキシドのような高沸点エーテルのうちから選択されるが、例えばパラフィン又は石油ゼリーのような高沸点オイルも使用することができる。さらに詳しくは、本発明は、反応をジフェニルエーテル、ジグリム、トリグリム又はジメチルスルホキシドのようなエーテル型の溶媒の存在下に行うことを特徴とする前記の製造法に関する。そして、特に本発明は、使用する溶媒がジフェニルエーテル又はトリグリムであることを特徴とする前記の製造法に関する。前記した所要の化合物の製造法は、加圧下に又は大気圧下に、好ましくは高められた温度で行うことができる。しかし、本発明は、反応を100℃以上の温度で、好ましくは150℃の温度で行うことを特徴とする前記の製造法に関する。また、本発明は、反応を2時間以上で行うことを特徴とする前記の製造法に関する。さらに、本発明は、反応をトリグリム中で、酸化第一銅の存在下に200℃の温度で3時間以上にわたり行うことを特徴とする前記の製造法に関する。

【0024】本発明の化合物は、有益な薬理学的性質を付与されている。特に、それらは末梢受容体に対する男性ホルモンの作用を抑制することが証明された。後記の実験の部に示す試験はこの抗男性ホルモン活性を例示する。この抗男性ホルモン活性のために、本発明の化合物は、化学的去勢のある種の作用の恐れなく成人について治療上使用することができる。これらの性質は、本発明の一般式(I)の化合物を前立腺の腺腫及び新形成を治療し、前立腺の良性肥大を抑制するための薬剤として使用するのを可能ならしめる。また、これらの性質は、一般式(I)の化合物を、細胞が特にアンドロゲン性受容体を含有する良性又は悪性腫瘍の治療に有用ならしめるものである。主として、胸、脳、皮膚及び卵巣の癌や膀胱、リンパ系、腎臓及び肝臓の癌が挙げられる。本発明の一般式(I)の化合物は、また、多毛症、ざ瘡、脂漏、アンドロゲン性脱毛症及び過多毛症の治療に使用される。また、式(I)の化合物は獣医学の分野でも使用することができる。

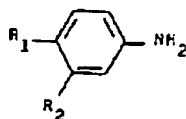
【0025】したがって、本発明は、一般式(I)の製薬上許容できる化合物を薬剤として投与することに関する。特に、本発明は、化合物名が下記の通りである式

(I)の化合物、即ち、・4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、・4-(4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、・4-[4, 4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリル、・3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-チオキソ-1, 5, 5-トリメチル-4-イミダゾリジノン、・1-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-3, 4, 4-トリメチル-2, 5-イミダゾリジンジオン、・4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-(フェニルメチル)チオ]-1H-イミダゾール-1-イル]-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニトリルを薬剤として投与することに関する。

【0026】式(I)の化合物は、非経口的に、経口的に、経舌的に、直腸経路で又は局所経路で投与することができる。また、本発明は、一般式(I)の薬剤の少なくとも1種を活性成分として含有することを特徴とする製薬組成物に関する。これらの製薬組成物は、例えば溶液又は注射可能懸濁液、錠剤又は糖衣錠、カプセル、シロップ、顆粒、座薬、クリーム、軟膏及びローションの形で提供できる。これらは、通常の方法により製造される。活性成分は、これらの製薬組成物に通常使用される補助剤、例えば水性又は非水性ビヒクル、タルク、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、動物性又は植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール、各種の湿潤剤、分散剤又は乳化剤、保存剤中に配合することができる。通常の薬用量は、治療患者及び問題の疾病によって変わり、例えば、男性の場合に経口投与により1日当たり10mg~500mgの間であってよい。

【0027】本発明の製造法の出発時に使用される式(II)の化合物は、次式(A)

【化33】



(A)

の対応するアミンに、Xが酸素原子を表わすときはホスゲンを、またXが硫黄原子を表わすときはチオホスゲンを作用させることにより得ることができる。このような製造の例を後記の実験の部に示す。また、この種の化合物は仏国特許第2329276号に記載されている。式

(A)のアミンは、ヨーロッパ特許第0002892号又は仏国特許第2142804号に記載されている。式(III)の化合物は、既知であるか、又は刊行物: J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841に記載の方法に従って、

17

相当するシアンヒドリンから出発して製造することができる。R'が水素原子以外のものである式(III)の化合物は、式R"Ha1の化合物を2-シアノ-2-アミノプロパンに、前記の式(IV)の化合物に対するR"Ha1の作用について上述した条件下で、作用させることにより得ることができる。この種の製造の例は、ジレク氏他の文献：Czech. Chem. Comm. 54(8), 2248(1989)に記載されている。式(IV')の化合物は、仏国特許第2329276号に記載されている。式(I)の化合物を得るために本発明の製造法を行う式(V)及び式(VI)の化合物の出発物質は既知であり、市場で入手でき、又は当業者に周知の方法により製造することができる。式(VI)の化合物の製造は、特に下記の文献又は特許に記載されている。

・Zhur. Preklad. Khim. 28, 969-75(1955)(C.A. 50, 4881a, 1956)

・Tetrahedron 43, 1753(1987)

・J. Org. 52, 2407(1987)

・Zh. Org. Khim. 21, 2006(1985)

・J. Fluor. Chem. 17, 345(1981)

・独国第637318号(1935)

・ヨーロッパ特許第0130875号

・特開昭56-121524号ヒダントインの誘導体である式(VI)の化合物は広く使用されており、例えば下記の文献に記載されている。

・J. Pharm. Pharmacol. 67, Vol.19(4), 209-16(1967)

・J. Chem. Soc. 74(2), 219-21(1972)

・Khim. Farm. Zh. 67, Vol.1(5), 51-2

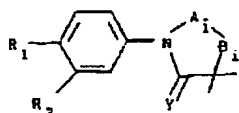
・独国特許第2217914号

・ヨーロッパ特許第0091596号

・J. Chem. Perkin. Trans. 1 74(2), p.48, p.219-21

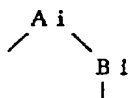
【0028】また、本発明は、新規な工業用化合物としての、時に一般式(I)の化合物の製造用の化合物としての、次式(IVi)

【化34】



(IVi)

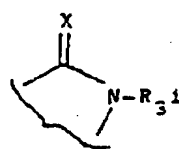
【ここで、R1、R2及びYは前記の意味を有し、式【化35】



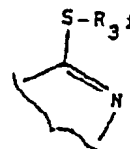
の基は次式

【化36】

18



及び



(ここで、Xは酸素又は硫黄原子を表わし、R31は保護された官能基を含有するR3の意味のうちから選択される)の基のうちから選択される)の化合物に関する。保護された反応性官能基のうちでは、特にヒドロキシル及びアミノ基が挙げられる。これらの官能基は、置換基R3について前記したように保護することができる。

【0029】下記の実施例は本発明を例示するものであり、これを何ら制約しない。

【0030】例1：1-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-3,4,4-トリメチルイミダゾリジン-2,5-ジオン

3.17gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4,4-ジメチルイミダゾリジン-2,5-ジオン(仏国特許第2329276号に従って得た)を32ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、492mgの50%水素化ナトリウムの油中懸濁液と3ccのジメチルホルムアミドとの混合物に23~26℃の温度で添加し、この混合物を15分間攪拌し、0.7ccの沃化メチルを2ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を添加する。混合物を24~28℃で25分間攪拌し、次いで200gの水と氷との1:1混合物上に注ぐ。この混合物をエーテルで抽出し、塩化ナトリウム飽和水で洗浄し、乾燥し、ろ過し、減圧下に蒸発乾固し、3.6gの所望化合物を得た。Mp=116℃。分析用試料をイソプロピルアルコール中で再結晶することにより得た。2.73gの所期化合物を得た。Mp=116℃。

分析：C13H12F3N3O4=331.25

計算：C%47.14 H%3.65 F%17.20 N%12.68

実測：C%47.0 H%3.5 F%17.1 N%12.5

IRスペクトル(CHCl3)

C=O:1780, 1727cm<sup>-1</sup>

芳香族:1615, 1596, 1497cm<sup>-1</sup>

NO2:1545, 1357cm<sup>-1</sup>

【0031】例2：5,5-ジメチル-1-エチル-3-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

1gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4,4-ジメチルイミダゾリジン-2,5-ジオン(仏国特許第2329276号に従って得た)より出発し、0.33ccの沃化エチル及び166mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液を使用して、例1におけるように操作を行う。1.19gの所期化合物を得た。Mp=110~111℃。この化合物をイソプロパ

19

ノールから再結晶する。934mgの所期化合物を得た。Mp=110~111℃。分析：C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=345.28

計算：C%48.70 H%4.09 F%16.51 N%12.17

実測：C%48.60 H%4.0 F%16.8 N%12.1

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1777, 1724cm<sup>-1</sup> (F)

NO<sub>2</sub>: 1545, 1356cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1614, 1596, 1497cm<sup>-1</sup>

【0032】例3: 5, 5-ジメチル-3-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-1-プロピルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 10

1gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4, 4-ジメチルイミダゾリジン-2, 5-ジオン (仏国特許第2329276号に従って得た) より出発し、155mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液及び0.35ccの1-ヨードプロパンを使用して、例1におけるように操作を行う。シリカでクロマトグラフィー (溶離剤: アセトン/塩化メチレン1:9) した後、1.087gの粗生成物 (Mp=102℃) を得た。イソプロパノールで再結晶した後、945mgの所期化合物を得た。Mp=102℃。

分析: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=359.31

計算: C%50.14 H%4.49 F%15.86 N%11.69

実測: C%50.1 H%4.4 F%15.9 N%11.5

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1778, 1724cm<sup>-1</sup>

NO<sub>2</sub>: 1544, 1358cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1596, 1497cm<sup>-1</sup>

【0033】例4: 5, 5-ジメチル-1-(1-メチルエチル)-3-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン 30

1gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4, 4-ジメチルイミダゾリジン-2, 5-ジオン (仏国特許第2329276号に従って得た) より出発し、166mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液及び0.4ccの2-ヨードプロパンを使用して、例1におけるように50℃で18時間操作を行う。シリカでクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン99:1) した後、685mgの所期化合物 (Mp=130℃) を得た。この化合物をイソプロパノールで再結晶した後、661mgの所期化合物を得た。Mp=130℃。

分析: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=359.31

計算: C%50.14 H%4.49 F%15.86 N%11.69

実測: C%50.1 H%4.4 F%16.2 N%11.6

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1779, 1771, 1723cm<sup>-1</sup>

NO<sub>2</sub>: 1544, 1361cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1596, 1497cm<sup>-1</sup>

20

【0034】例5: 5, 5-ジメチル-3-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-1-(2-プロペニル)イミダゾリジン-2, 4-ジオン

1gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4, 4-ジメチルイミダゾリジン-2, 5-ジオン (仏国特許第2329276号に従って得た) より出発し、166mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液及び0.35ccの臭化アリルを使用して、例1におけるように操作を行う。シリカでクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン99:1) した後、1.19gの所期化合物を得た。この化合物をイソプロパノールで再結晶した後、1.01gの所期化合物を得た。Mp=105℃。

分析: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=357.29

計算: C%50.42 H%3.95 F%15.95 N%11.76

実測: C%50.4 H%3.8 F%15.8 N%11.7

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1779, 1724cm<sup>-1</sup>

NO<sub>2</sub>: 1545, 1358cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1596, 1497cm<sup>-1</sup>

CH=CH<sub>2</sub>: 1643, 930cm<sup>-1</sup>

【0035】例6: 5, 5-ジメチル-3-(4-ニトロ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-1-メチルフェニルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

1gの1-(3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル)-4, 4-ジメチルイミダゾリジン-2, 5-ジオン (仏国特許第2329276号に従って得た) より出発し、332mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液及び0.71ccの臭化ベンジルを使用して、例1におけるように操作を行う。シリカでクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン99:1) した後、2.375gの所期化合物を得た。この化合物をイソプロパノールで再結晶した後、2.165gの所期化合物を得た。Mp=99℃。

分析: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=407.3

計算: C%56.02 H%3.96 N%10.31 F%14.00

実測: C%56.1 H%3.8 N%10.2 F%13.9

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1799(m), 1724cm<sup>-1</sup> (F)

芳香族+NO<sub>2</sub>: 1608, 1594(m), 1545(F), 1497cm<sup>-1</sup>

【0036】例7: 4-(4, 4-ジメチル-5-イミノ-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

6.6gの2-トリフルオルメチルベンゾニトリル-4-イソシアネート (下記の製造例に記載のように製造) を10ccのジクロロエタンに溶解してなる溶液を、2.63gの2-アミノ-2-シアノプロパンと36ccの1, 2-ジクロロエタンと0.9ccのトリエチルアミンとの溶液に5℃で添加する。この混合物を室温で16時間攪拌する。これを蒸発乾固し、残留物 (7.7

g) をシリカでクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン 85:15) した後、3.54g の所期化合物を得た。Mp = 228℃。300mg の上記化合物をイソプロパノール中で再結晶することにより分析用試料を得た。267mg の所期化合物を得た。Mp = 228℃。

分析:  $C_{13}H_{11}F_3N_3O = 296.25$   
計算: C%52.71 H%3.74 F%19.24 N%18.91  
実測: C%52.7 H%3.6 F%19.1 N%18.6

IRスペクトル (ヌジヨール)

NH/OH: 3340, 3290 $cm^{-1}$

C≡N: 2240 $cm^{-1}$

C=O: 1760 $cm^{-1}$

C=N: 1655 $cm^{-1}$

芳香族: 1606, 1570, 1502 $cm^{-1}$

【0037】製造例: 2-トリフルオルメチルベンゾニトリル-4-イソシアネート

10g の4-シアノ-3-トリフルオルメチルアニリン (ヨーロッパ特許第0002892号に記載) を30cc の酢酸エチルに溶解してなる溶液を、0~5℃に保持した33.6cc の1.93Mホスゲントルエン溶液に20分間で添加する。この混合物を0~5℃の温度で30分間攪拌し、次いで25℃に上昇させる。次いでこれを蒸留温度が110℃に達するまで蒸留すると共に蒸留された容積をトルエンで補給する。次いで、凝縮器を塩酸の放出が止むまで (即ち4.5時間) 還流位置に置く。混合物を周囲温度に戻し、軽質不溶性白色物質を窒素雰囲気下に硫酸ナトリウムで乾燥し、10cc づつのトルエンで3回洗浄し、減圧下に蒸発乾固する。この過程は、60℃に1時間加熱し、次いで固形物をアルゴン雰囲気に戻すことにより終了する。11.6g の所期化合物を得た。そのまま次に工程に使用する。

IRスペクトル

-N=O=O: 2268 $cm^{-1}$

-CN: 2233 $cm^{-1}$

【0038】例8: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

2.76g の例7で得た化合物と60cc の中濃度の塩酸とからなる懸濁液を35分間加熱還流する。混合物を100g の氷と水との混合物上に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。抽出物を水洗し、乾燥し、蒸発乾固する。2.70g の所期化合物を得た。Mp = 210℃。440mg の上記化合物をイソプロパノール中で再結晶することにより分析用試料を得た。383mg の所期化合物を得た。Mp = 210~211℃。

分析:  $C_{13}H_{10}F_3N_3O_2 = 297.24$

計算: C%52.53 H%3.39 F%19.17 N%14.14

実測: C%52.4 H%3.2 F%19.4 N%13.9

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2245 $cm^{-1}$

C=O: 1788, 1722 $cm^{-1}$

芳香族: 1630, 1572, 1502 $cm^{-1}$

NH (max): 3340 $cm^{-1}$

【0039】例9: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル酢酸

600mg の例8で得た化合物を6cc のジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、210mg の水素化ナトリウム (50%油中) と3cc のジメチルホルムアミドとの懸濁液に添加し、この混合物を15分間攪拌し、次いで290mg のブロム酢酸を添加し、混合物を周囲温度で16時間攪拌する。105mg の水素化ナトリウムを再び添加し、次いで15分後に、145mg のブロム酢酸を添加する。混合物を30分間攪拌し、次いで50cc の水と5cc の2N塩酸とからなる溶液に注ぐ。この混合物をエーテルで抽出し、塩化ナトリウム飽和溶液で洗浄し、乾燥し、ろ過し、蒸発乾固する。1.22g ラムの粗生成物を得、これをシリカでクロマトグラフィー (溶離剤: 塩化メチレン/メタノール/酢酸 90:10:0.5) する。367mg の所期化合物を得た。

IRスペクトル

C≡N: 2238 $cm^{-1}$

ヒダントイン及び酸 C=O: 1784, 1725, 1710 $cm^{-1}$

芳香族: 1616, 1580, 1508 $cm^{-1}$

UVスペクトル

・EtOH-HCl (0.1N)

max 258nm;  $\epsilon = 13300$

infl 277nm;  $\epsilon = 5000$

infl 285nm;  $\epsilon = 2600$

・EtOH-NaOH (0.1N)

max 287nm;  $\epsilon = 19100$

max 342nm;  $\epsilon = 1900$

【0040】例10: 3-(4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル)-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジニル酢酸エチル

600mg の例8で得た化合物を6cc のジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、100mg の50%水素化ナトリウム油懸濁液と3cc のジメチルホルムアミドとの混合物に添加する。この混合物を15分間攪拌し、次いで30℃を超えないようにして0.25cc のブロム酢酸エチルをゆっくりと添加する。混合物を30分間攪拌し、50g の水と氷との混合物上に注ぎ、0.5g の磷酸モノナトリウムを添加し、混合物をエーテルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥し、蒸発乾固する。1.1g の粗生成物を得、これをシリカでクロマトグラフィーする (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン 97:3)。7.9mg の所期化合物を得た。Mp = 152℃。上記化合物をイソプロパノール中で再結晶することにより分析用試料を得た。383mg の所期化合物を得

23

た。Mp=152℃。

分析：C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>=383.33

計算：C%53.21 H%4.21 F%14.83 N%10.96

実測：C%53.3 H%4.0 F%14.9 N%10.8

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2225cm<sup>-1</sup>

イミダゾリジン: 1786, 1729cm<sup>-1</sup>

CO<sub>2</sub> Et: 1751cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1617, 1572, 1505cm<sup>-1</sup>

【0041】例11: 4-(5-イミノ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

a) イソチオシアネートの製造

2. 23gの1-トリフルオルメチル-4-アミノベンゾニトリル (ヨーロッパ特許題0002892号に従って製造) を22ccの蒸留水と1ccのチオホスゲンとの溶液中にゆっくりと添加し、混合物を1時間攪拌し、クロロホルムで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発乾固し、3gの生成物を得た。これはそのままイミンを得るために使用する。

b) イミンの製造

3gの上記生成物を1.33ccの2-メチルアミノ-2-シアノプロパン、23ccのテトラヒドロフラン及び0.23ccのトリエチルアミンと共に還流下に40分間攪拌する。混合物を蒸発乾固させ、残留物(3.07g)をシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル1:1、次いで塩化メチレン/アセトン95:5)。2.83gの初期化合物を得、これをイソプロパノールで再結晶して2.63gの初期化合物を得た。Mp=173~174℃。

分析: C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S=326.35

計算: C%51.53 H%4.01 F%17.17 N%17.46 S%9.82

実測: C%51.7 H%3.9 F%17.2 N%17.25 S%9.9

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=N: 3308, 1679cm<sup>-1</sup>

C=S+芳香族: 1608, 1575, 1505, 1488cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

CF<sub>3</sub>: 1185cm<sup>-1</sup>

【0042】例12: 4-(5-オキソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

2.21gの例11で得た化合物と44ccの中濃塩酸とを1時間還流攪拌する。反応混合物を200gの水と氷との混合物上に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、塩化ナトリウム飽和水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固し、残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル1:1)し、2.1gの生成物を得た。Mp=171℃。これをイソプロパノールで再結晶して1.99gの初期化合物を得た。Mp=171℃。

分析: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS=327.33

24

計算: C%51.37 H%3.69 F%12.84 N%17.41 S%9.79

実測: C%51.4 H%3.5 F%12.7 N%17.65 S%10.79

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1761, 1756cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1610, 1578, 1505cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

CF<sub>3</sub>: 1178cm<sup>-1</sup>

【0043】例13: 4-(2, 5-ジチオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

839mgの例12で得た化合物を518mgのロウエッソン試薬及び4.7ccのトルエンと共に24時間還流攪拌する。混合物を減圧下に蒸発乾固し、1.36gの生成物を得た。これをシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤: 塩化メチレン/酢酸エチル99:1、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル85:15)。783mgの生成物を得、これをイソプロパノールで再結晶して690mgの初期化合物を得た。Mp=211~212℃。

20 分析: C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>=343.40

計算: C%48.97 H%3.52 F%16.60 N%12.24 S%18.67

実測: C%49.0 H%3.4 F%16.6 N%12.25 S%18.6

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

芳香族+共役系: 1612, 1582, 1508cm<sup>-1</sup>

CF<sub>3</sub>: 1178cm<sup>-1</sup>

【0044】例14: 4-(4, 4-ジメチル-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

30 例11のa)におけるようにして得た2.54gの化合物と20ccのテトラヒドロフラン及び0.2ccのトリエチルアミンとの混合物に1gの2-アミノ-2-シアノプロパンと1ccのテトラヒドロフランを添加し、この混合物を周囲温度で攪拌する。次いで蒸発乾固させ、残留物(3.5g)をシリカでクロマトグラフィーする(溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン7:3、次いでシクロヘキサン/酢酸エチル1:1)。940mgの所期化合物を得、これをイソプロパノールで再結晶して263mgの所期化合物を得た。Mp=296℃。

40 分析: C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S=312.32

計算: C%50.00 H%3.55 F%18.25 N%17.94 S%10.27

実測: C%49.9 H%3.4 F%18.3 N%17.65 S%10.4

IRスペクトル (ヌジオール)

OH/NH: 3260cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

C=S: 1764cm<sup>-1</sup>

芳香族+C=C: 1612, 1575, 1501cm<sup>-1</sup>

この化合物の新製造法をテトラヒドロフランの代わりに1, 2-ジクロロエタンを使用して実施した。不溶性の所期化合物が沈殿した。所期化合物が60%の収率で得

られた。

【0045】例15：4-（4，4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリニル）-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

635mgの例14の化合物と14ccの中濃度の希塩酸を1時間還流撹拌する。混合物を冷却し、100ccの水を添加し、酢酸エチルで抽出し、塩水で洗浄し、乾燥し、蒸発乾固する。600mgの生成物を得、これをシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン/アセトン95：5）し、590mgの所期化合物を得た。Mp=190~191℃。これをイソプロパノールから再結晶して490mgの所期化合物を得た。Mp=191~191℃。

分析：C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS=313.30

計算：C%49.84 H%3.22 F%18.19 N%13.41 S%10.23

実測：C%49.6 H%3.1 F%18.4 N%13.2S%10.0

IRスペクトル（ヌジオール）

=C-NH：3430cm<sup>-1</sup>

C≡N：2230cm<sup>-1</sup>

C=O：1766cm<sup>-1</sup>

共役系+芳香族：1612、1578、1505cm<sup>-1</sup>

【0046】例16：5，5-ジメチル-3-（4-ニトロ-3-（トリフルオルメチル）フェニル）-1-ペンチルイミダゾリジン-2，4-ジオン

1gの1-（3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル）-4，4-ジメチルイミダゾリン-2，5-ジオン（仏国特許第2329276号に従って得た）から出発し、170mgの水素化ナトリウム及び0.47ccの1-ブロムペンタンを使用して、例1におけるように操作を行なう。シリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン/シクロヘキサン8：2）した後、1.23gの所期化合物を得た。これをイソプロパノールで結晶化して995mgの化合物を得た。Mp=84℃。

分析：C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>=387.35

計算：C%52.71 H%5.20 F%14.71 N%10.85

実測：C%52.8 H%5.1 F%14.8 N%10.7

IRスペクトル（CHCl<sub>3</sub>）

C=O：1778、1723cm<sup>-1</sup>

NO<sub>2</sub>：1544、1360cm<sup>-1</sup>

【0047】例17：5，5-ジメチル-3-（4-ニトロ-3-（トリフルオルメチル）フェニル）-1-ニルイミダゾリジン-2，4-ジオン

1gの1-（3'-トリフルオルメチル-4'-ニトロフェニル）-4，4-ジメチルイミダゾリン-2，5-ジオン（仏国特許第2329276号に従って得た）から出発し、170mgの50%水素化ナトリウム油中懸濁液及び0.7ccの1-ブロムノナンを使用して、例1におけるように操作を行なう。シリカでクロマトグラフィーした後、1.08gの所期化合物を得た。Mp=

634℃。

分析：C<sub>21</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>=443.46

計算：C%56.87 H%6.36 F%12.85 N%9.48

実測：C%57.0 H%6.5 F%12.8 N%9.5

IRスペクトル（CHCl<sub>3</sub>）

C=O：1788、1723cm<sup>-1</sup>

NO<sub>2</sub>：1544、1359cm<sup>-1</sup>

【0048】例18：4-（3，4，4-トリメチル-2，5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル）-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

300mgの例8に記載の化合物より出発して例1に記載のように実施して、275mgの所期化合物を得た。Mp=158℃。

IRスペクトル（CHCl<sub>3</sub>）

C=O：1780、1727cm<sup>-1</sup>

芳香族：1615、1574、1505cm<sup>-1</sup>

C≡N：2238cm<sup>-1</sup>

【0049】例19：4-（5-チオキソ-2-オキソ-3，4，4-トリメチル-1-イミダゾリジニル）-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル（化合物A）、4-（5-オキソ-2-チオキソ-3，4，4-トリメチル-1-イミダゾリジニル）-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル（化合物B）及び4-（2，5-ジチオキソ-3，4，4-トリメチル-1-イミダゾリジニル）-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル（化合物C）

230mgの例18で得た化合物を1.4ccのトルエン及び78mgのロウエッソン試薬と共に9時間加熱還流し、周囲温度に戻し、次いで蒸発乾固する。得られた330mgの生成物をシリカでクロマトグラフィー（溶離剤：塩化メチレン/アセトン99：1）することにより精製する。溶離順に下記の化合物を得た。

・46mgの化合物C（Rf=0.63、Mp=210~211℃）。これは例13に記載の化合物と同一である。

・26mgの化合物B（Rf=0.49、Mp=170~171℃）。これは例12に記載の化合物と同一である。

・42mgの化合物A（Rf=0.34、Mp=194℃）。化合物Aの物理的分析

IRスペクトル（CHCl<sub>3</sub>）

C=O：1760cm<sup>-1</sup>

C≡N：2235cm<sup>-1</sup>

芳香族：1615、1580、1508cm<sup>-1</sup>

UVスペクトル（エタノール）

max 228nm；ε=19400

max 256nm；ε=12100

max 298nm；ε=8600

max 390nm；ε=70

【0050】例20：4-（4，5-ジヒドロ-4，4

27

ージメチル-2-(メチルチオ)-5-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

626mgの例15の化合物を6ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、108mgの50%油中水素化ナトリウムと1.8ccのジメチルホルムアミドとからなる懸濁液に添加する。0.3ccのジメチルホルムアミドで洗浄し、この混合物を水素の発生が止んでから10分間攪拌する。次いで0.19ccの沃化メチルを1ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を滴下する。45分間反応させた後、混合物を0.5gのリン酸モノカリウムを含有する50gの水/水混合物中に注ぎ、エーテルで4回抽出する。有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固する。得られた668mgの生成物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 95:5)することにより精製する。640mgの生成物を得、これをシリカで再びクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン-AcOEt 7:3)し、エーテルに戻した後、507mgの所期化合物を得た。Mp=62℃。

#### IRスペクトル

C=O: 1747cm<sup>-1</sup>

C=N及び芳香族: 1614, 1581, 1569, 1503cm<sup>-1</sup>

#### UVスペクトル (EtOH)

max 209nm; ε= 26000

infl 236nm; ε= 11500

infl 264nm; ε= 8700

【0051】例21: 4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-(フェニルメチル)チオ]-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

例15に記載のように製造した313mgの4-(4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリルを3ccのジメチルホルムアミドに溶解してなる溶液を、0.5ccのジメチルホルムアミドに懸濁させた53mgの水素化ナトリウムの懸濁液に5分間で添加する。この混合物を10分間攪拌し、0.1ccの臭化ベンジルを添加し、混合物を30分間連続攪拌する。反応混合物を500mgのリン酸カリウムを添加しておいた氷水中に注ぎ、エーテルで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。450mgの粗生成物を得た。これをシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/酢酸エチル 97:5:2:5)して316mgの所期化合物を得た。Rf=0.38。

#### 分析

計算: C%59.54 H%4.0 F%14.12 N%10.41

実測: C%59.6 H%4.0 F%14.1 N%10.2

#### IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1746cm<sup>-1</sup>

28

C≡N: 2236cm<sup>-1</sup>

共役系+芳香族: 1614, 1580, 1570, 1503, 1499cm<sup>-1</sup>

【0052】例22: 4-[4, 4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

例11の工程a)で製造した2.11gのイソチオシアネートを1.18gの2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-メチルプロピオニトリルと2, 2-ジメチルオキサゾリジンとの混合物(8:2)と20ccのテトラヒドロフラン中で0.5ccのトリエチルアミンの存在下に30分間加熱還流する。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/アセトン 95:5)し、1.26gの所期化合物と686mgのN-[4-シアノ-2-(トリフルオルメチル)フェニル]-2, 2-ジメチル-3-オキサゾリジンカルボチオアミドを得た。この686mgの化合物を10ccの酢酸エチルに溶解し、30ccのシクロヘキサンを添加し、混合物を4ccに濃縮し、液を除き、乾燥させて518mgの追加の所期化合物を得た。粗製の化合物を20ccのイソプロパノールに溶解し、5ccに濃縮し、液を除き、乾燥する。1.04gの所期化合物を得た。Mp=181℃。

#### 分析

計算: C%50.55 H%4.24 F%16.00 N%15.72 S%9.00

実測: C%50.4 H%4.1 F%15.9 N%15.6S%9.0

#### IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

OH: 3630cm<sup>-1</sup>

>=NH: 3314, 1677cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1611, 1576, 1504cm<sup>-1</sup>

例22の出発時に使用した2-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-メチルプロピオニトリルの製造 8ccのエタノールアミンを12.3ccのアセトンシアニドリンに20℃から30℃の温度で滴下する。混合物を18時間攪拌し、減圧蒸留し、2.3gの所期化合物と2, 2-ジメチルオキサゾリジンとを含有する混合物を得た。これはそのまま使用する。

【0053】例23: 4-[4, 4-ジメチル-3-(2-ヒドロキシエチル)-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル(化合物A)及び4-[4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-3-(2-メルカプトエチル)イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル(化合物B)

680mgの例2で得た化合物を7ccの水中で7ccの塩酸の存在下に10分間加熱還流し、混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル

29

1:1)した後、119mgの化合物B、即ち2,5-ジオキソ-3-(2-メルカプトエチル)誘導体(Rf=0.35)及び569mgの化合物A、即ち5-オキソ-2-チオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)誘導体(Rf=0.14;Mp=約130℃)を得た。

分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S=357.36

計算: C%50.42 H%3.95 F%15.95 N%11.76 S%8.97

・化合物A

実測: C%50.7 H%4.0 F%15.7 N%11.5S%9.1

・化合物B

実測: C%50.6 H%3.8 F%15.9 N%11.6S%9.1

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

・化合物A

OH: 3626cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2230cm<sup>-1</sup>

C=O: 1763cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1578, 1504cm<sup>-1</sup>

・化合物B

OH: 不存在

C≡N: 2228cm<sup>-1</sup>

C=O: 1780, 1726cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1578, 1505cm<sup>-1</sup>

【0054】A)例1~23に記載のように操作し、例8で製造した4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリルと適当な反応体を使用して、下記の例の化合物を製造した。

例24: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-エチル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=100~101℃。

分析: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=325.29

計算: C%55.39 H%4.34 F%17.52 N%12.92

実測: C%55.7 H%4.3 F%17.6 N%12.8

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

C=O: 1777, 1724cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1617, 1575, 1505cm<sup>-1</sup>

例25: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-プロペニル)-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=109~110℃。

分析: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=337.35

計算: C%56.97 H%4.18 F%16.90 N%12.46

実測: C%57.0 H%4.1 F%16.2 N%12.3

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

C=O: 1728, 1725cm<sup>-1</sup>

HC=CH<sub>2</sub>: 1645cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1616, 1575, 1505cm<sup>-1</sup>

30

例26: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(フェニルメチル)-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=98~99℃。

分析: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=387.36

計算: C%62.01 H%4.16 F%14.71 N%10.85

実測: C%62.0 H%4.1 F%14.7 N%10.8

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)=C-NH: 3430cm<sup>-1</sup>

C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

10 C=O: 1779, 1724cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1605, 1575, 1504, 1497cm<sup>-1</sup>

例27: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-[(4-フルオルフェニル)メチル]-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=101~102℃。

分析: C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=405.35

計算: C%59.26 H%3.73 F%18.75 N%10.37

実測: C%59.1 H%3.5 F%18.9 N%10.3

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

20 C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

C=O: 1780, 1724cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1612, 1505cm<sup>-1</sup>

例28: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=95~96℃。

分析: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>=417.39

計算: C%60.43 H%4.35 F%13.65 N%10.07

実測: C%59.1 H%4.3 F%13.5 N%10.1

30 IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

C=O: 1778, 1723cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1584, 1514, 1505cm<sup>-1</sup>

例29: 4-[4-(トリフルオルメチル)フェニルメチル]-3-[4-(トリフルオルメチル)フェニルメチル]-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=約89~90℃。

分析: C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=313.30

40 計算: C%55.39 H%3.32 F%25.03 N%9.23

実測: C%55.2 H%3.2 F%25.3 N%9.2

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>)

C≡N: 2238cm<sup>-1</sup>

C=O: 1780, 1725cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1505cm<sup>-1</sup>

例30: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-エポキシメチル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=112~113℃。

50 分析: C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>=353.30



## 31

計算: C%54.39 H%3.99 F%16.13 N%11.89

実測: C%54.7 H%4.0 F%16.1 N%11.8

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)C≡N: 2235cm<sup>-1</sup>C=O: 1781, 1725cm<sup>-1</sup>芳香族: 1615, 1576, 1505cm<sup>-1</sup>

例31: 4-(4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-3-プロピル-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=113~114℃.

分析: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=339.32

計算: C%56.64 H%4.75 F%16.80 N%12.38

実測: C%56.7 H%4.7 F%16.7 N%12.2

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)C≡N: 2236cm<sup>-1</sup>C=O: 1778, 1725cm<sup>-1</sup>芳香族: 1616, 1505cm<sup>-1</sup>

例32: 4-[4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-3-(1-メチルエチル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=138~139.13℃.

分析: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>=339.32

計算: C%56.64 H%4.75 F%16.80 N%12.38

実測: C%56.5 H%4.7 F%17.1 N%12.3

IRスペクトル (CHCl<sub>3</sub>)C≡N: 2236cm<sup>-1</sup>C=O: 1778, 1724cm<sup>-1</sup>芳香族: 1616, 1575, 1505cm<sup>-1</sup>

【0055】B) 例15に記載のように製造した4-(4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリルと適当な反応体を使用して、下記の例の化合物を製造した。

例33: 4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-2-ノニルチオ-5-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.35 (溶離剤: 塩化メチレン/酢酸エチル 97.5:2.5)

例34: 4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-2-[(3-ヒドロキシプロピル)チオ]-5-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.17 (溶離剤: 塩化メチレン/酢酸エチル 8:2)

例35: [[1-[4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル]-4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル]チオ]酢酸エチル

Rf=0.20 (溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル 65:35)

## 32

【0056】C) 例11で製造したチオシアネートと適当な反応体を使用して、下記の例の化合物を製造した。

例36: 4-(4, 4-ジメチル-3-エチル-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.16 (溶離剤: 塩化メチレン/アセトン 5:5)

例37: 4-(4, 4-ジメチル-5-イミノ-3-ベンチル-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.35 (溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン 8:2)

【0057】D) 例36におけるようにして製造した4-(4, 4-ジメチル-3-エチル-5-イミノ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル及び例37におけるようにして製造した4-(4, 4-ジメチル-5-イミノ-3-ベンチル-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリルのそれぞれと中濃度塩酸を使用して下記の化合物を得た。

例38: 4-(4, 4-ジメチル-3-エチル-5-オキソ-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.38 (溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン 1:1)

例39: 4-(4, 4-ジメチル-5-オキソ-3-ベンチル-2-チオキソ-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル Mp=78℃, Rf=0.66 (溶離剤: 酢酸エチル/シクロヘキサン 8:2)

【0058】E) 例20におけるようにして製造した4-(4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-2-メチルチオ-5-オキソ-1H-イミダゾール-1-イル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル及び例21におけるようにして製造した4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-5-オキソ-2-[(フェニルメチル)チオ]-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリルとロウエッソン試薬を使用して、下記の化合物を得た。

例40: 4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-2-メチルチオ-5-チオキソ-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.36 (溶離剤: 塩化メチレン/酢酸エチル 97.5:2.5)

例41: 4-[4, 5-ジヒドロ-4, 4-ジメチル-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-チオキソ-1H-イミダゾール-1-イル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Rf=0.62 (溶離剤: 塩化メチレン/酢酸エチル 8:2)

33

【0059】例42: 3-[4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル]-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-N-メチル-N-(1-メチルエチル)-2-イミダゾリジンアセトアミド

4ccの塩化メチレンに懸濁させた235mgの3-[4-シアノ-3-(トリフルオルメチル)フェニル]-5,5-ジメチル-2,4-ジオキソ-1-イミダゾリジン酢酸(例9におけるように製造)の懸濁液に0.1ccのN-メチルモルホリンを添加する。得られた溶液を-10℃に冷却し、0.1ccのクロル蟻酸イソブチルを滴下し、混合物を-10℃で20分間攪拌する。次いで、0.15ccのN-メチル-N-イソプロピルアミンを添加し、混合物をほぼ40分間で周囲温度に戻し、5ccの重炭酸ナトリウム飽和溶液を添加し、混合物を30分間攪拌し、塩化メチレンで抽出し、有機相を水洗し、乾燥し、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/アセトン96:4)した後、147mgの初期化合物を得た。

IRスペクトル(CHCl<sub>3</sub>):

C≡N: 2236cm<sup>-1</sup>

ヒダントインC=O: 1783, 1728cm<sup>-1</sup>

アミドC=O: 1661cm<sup>-1</sup>

芳香族: 1615, 1575, 1505cm<sup>-1</sup>

【0060】例43: 4-(4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-イミダゾリジニル)-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

a) 縮合

900mgの例8で得た化合物及び1.91mgの2-ブロムエタノールt-ブチルジメチルシリルエーテルより出発して、例9におけるように操作を行なう。1gのシリルオキシエーテル誘導体を得た。シリカでクロマトグラフィー(溶離剤:シクロヘキサン/酢酸エチル7:3)した後、Mp=86~87℃。

b) 解裂

4ccのメタノールと1ccの塩化メチレンに溶解した380mgの上で得た化合物に1ccの2N塩酸を添加する。混合物を周囲温度で40分間攪拌し、15ccの水に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出物を水洗し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/酢酸エチル7:3)する(Rf=0.9)により精製する。エーテル中で再結晶し、270mgの所期化合物を得た。イソプロパノールで結晶化後にMp=109~110℃。

分析

計算: C%52.79 H%4.23 F%16.70 N%12.31

実測: C%52.5 H%4.2 F%16.7 N%12.1

類似の方法で、2-ブロムプロパノールt-ブチルジメチルシリルエーテルより出発して実施することにより、下記の化合物を製造した。

34

例44: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=131~132℃, Rf=0.13(溶離剤:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt75:25)。

【0061】例45: 4-[3-[2-アセチルオキシエチル]-4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

例43で得た215mgの化合物、15mgの4-ジメチルアミノピリジン、1ccのピリジン及び0.5ccの無水酢酸を周囲温度で30分間攪拌する。反応混合物を20ccの重炭酸ナトリウム飽和溶液中に注ぎ、20分間攪拌し、酢酸エチルで抽出し、抽出物を水洗し、蒸発乾固する残留ピリジンと酢酸を蒸留により除去し、残留物をシリカでクロマトグラフィー(溶離剤:塩化メチレン/酢酸エチル65:35)することにより精製し、残留物(Rf=0.35)をイソプロパノールに戻し、部分的に濃縮し、氷冷し、固形物を乾燥し、乾燥した後、210mgの初期化合物を得た。Mp=99~100℃。

分析

計算: C%53.27 H%4.21 F%14.87 N%10.96

実測: C%53.5 H%4.3 F%15.2 N%10.9

【0062】前記の例におけるようにして実施することにより、下記の化合物を製造した。例46: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(5-ヒドロキシペンチル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=101~102℃。

例47: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-メトキシエチル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=68~69℃。

例48: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-シアノメチル-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=186~187℃。

例49: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチル]-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=135~136℃。

例50: 4-[4,4-ジメチル-2,5-ジオキソ-3-(2-クロルエチル)-1-イミダゾリジニル]-2-トリフルオルメチルベンゾニトリル

Mp=120~121℃。

【0063】例51: 1-(3,4-ジクロルフェニル)-5-イミノ-3,4,4-トリメチル-2-イミダゾリジンチオン

35

2. 4 g のイソシアン酸 3, 4-ジクロロフェニルと  
1. 3 c c の 2-メチルアミノ-2-シアノプロパンを  
23 c c のテトラヒドロフラン中で 0. 23 c c のトリ  
エチルアミンの存在下に 16 時間加熱還流する。溶媒を  
減圧下に除去し、残留物をシリカでクロマトグラフィー  
(溶離剤: 塩化メチレン/アセトン 96: 4、次いで酢  
酸エチル/シクロヘキサン 1: 1) することにより精製  
する。エーテル中で結晶化した後、2. 54 g の所期化  
合物を得た。Mp=133℃。

【0064】例 5.2: 3-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-チオキソ-1, 5, 5-トリメチル-4-イ  
ミダゾリジノン 10

1. 88 g の例 5.1 で得た化合物を 14 c c の 6N 塩酸  
に溶解してなる溶液を 45 分間加熱還流し、次いで 14  
c c の 6N 塩酸を再び添加し、2 時間加熱し続ける。更  
に 4 c c の 6N 塩酸を添加し、1 時間半加熱還流した  
後、混合物を周囲温度に戻し、100 g の氷を添加し、  
混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を水洗し、乾燥  
し、溶媒を蒸発させる。シリカでクロマトグラフィー  
(溶離剤: シクロヘキサン/酢酸エチル 1: 1) した  
後、1. 84 g の所期化合物を得た。イソプロパノール  
で結晶化後の Mp=129℃。 20

分析: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub> OS=303. 21

計算: C%47.54 H%3.99 Cl%23.28 N%9.24 S%10.57

実測: C%47.5 H%3.8 Cl%23.2 N%9.35 S%10.5

IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

C=O: 1753cm<sup>-1</sup>

C=S+芳香族: 1595, 1570, 1496cm<sup>-1</sup>

【0065】適当な化合物と反応剤を使用して、前記の  
例におけるように実施して、下記の化合物を製造した。 30

例 5.3: 3-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 5-  
ジヒドロ-5, 5-ジメチル-2-メチルチオ-4H-  
イミダゾール-4-オン

Mp=110℃。

例 5.4: 1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4,  
4-トリメチル-2, 5-イミダゾリジンジチオン

Mp=約 146℃。

例 5.5: 1-[4-クロロ-3-(トリフルオルメチ  
ル)フェニル]-4, 4-ジメチル-2-チオキソ-5  
-イミダゾリジノン

Mp=約 176℃。

例 5.6: 1-[4-クロロ-3-(トリフルオルメチ  
ル)フェニル]-4, 4-ジメチル-5-イミノ-2-  
イミダゾリジンジチオン

Mp=173~174℃。

例 5.7: 3-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 5-  
ジヒドロ-5, 5-ジメチル-2-[(フェニルメチ  
ル)チオ]-4H-イミダゾール-4-オン

IR スペクトル (CHCl<sub>3</sub>)

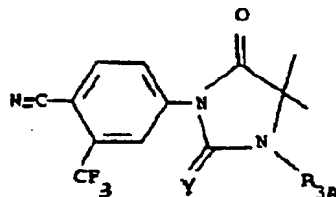
C=O: 1736cm<sup>-1</sup>

36

C=N+芳香族: 1578, 1496cm<sup>-1</sup>

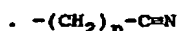
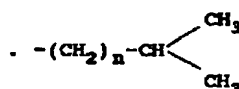
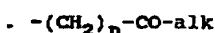
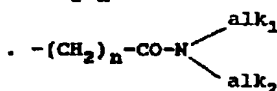
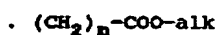
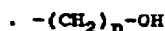
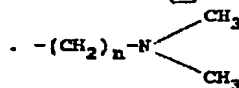
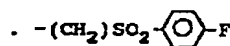
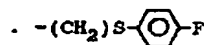
【0066】前記の化合物の他に、下記の化合物、即  
ち、次式

【化 37】



【ここで、Y<sub>A</sub> は酸素又は硫黄原子を表わし、R<sub>3A</sub> は下  
記の式

【化 38】



【ここで、alk, alk<sub>1</sub> 及び alk<sub>2</sub> は 4 個までの  
炭素原子を含有するアルキル基を表わし、n は 1~4 の  
整数を表わす】の意味を有する】の化合物は、本発明の  
範囲内で得ることができる化合物をなす。

40 【0067】例 5.8

下記の組成を有する錠剤を調製した。・4-(5-オキ  
ソ-2-チオキソ-3, 4, 4-トリメチル-1-イミ  
ダゾリジン)-2-(トリフルオルメチル)ベンゾニ  
トリル・・・100mg・賦形剤・・・1錠300  
mgとするのに要する量(賦形剤の詳細: ラクトース、  
でんぷん、タルク及びステアリン酸マグネシウム)

【0068】本発明の化合物の薬理学的研究

1) アンドロゲン性受容体に対する本発明の化合物の親  
和性の研究

50 ・アンドロゲン性受容体

37

24時間前に去勢した体重180~200gの雄のSPFスプレーグ・ダウレイラットを殺し、前立腺を切除し、秤量し、ガラス/ガラスポッターにより、緩衝溶液(10mMトリス)(0.25Mのシュクロース、0.1mMのPMSF(弗化フェニルメタンシルホニル)、20mMのモリブデン酸ナトリウム、HCl、pH7.4)(直ちに使用するためにこれに2mMのDTT(DL-ジチオトレイト)を添加する)中で、緩衝液8ml当たり1gの組織の割合で、ホモジナイズする。次いで、ホモジネートを0℃で105,000Gで45分間超遠心分離する。得られた上澄み液(シトゾル)の一定量を、一定濃度(T)のトリチウム化テストステロンと共に増大する濃度(0~2500×10<sup>-9</sup>M)のコールドテストステロンか又は被検化合物のいずれかの存在下に0℃で30分間及び24時間インキュベーションする。次いで、結合したトリチウム化テストステロンの濃度(B)を各インキュベートについて炭素-デキストラ

#### ・相対的結合親和性(RBA)の計算

2本の曲線、即ち、コールド参照ホルモンの濃度の対数の関数としての結合したトリチウム化ホルモンの% B/T及びコールド被検化合物の濃度の対数の関数としてのB/Tをプロットする。方程式 $I_{50} = (B/T_{50} + B/T_{50}) / 2$ の直線を決定する。ここで、B/T<sub>50</sub>はトリチウム化ホルモンのインキュベーションの間に濃度(T)において結合したこのトリチウム化ホルモンの%であり、B/T<sub>50</sub>はトリチウム化ホルモンのインキュベーションの間に大過剰のコールドホルモン(2500×10<sup>-9</sup>M)の存在下に濃度(T)において結合したこのトリチウム化ホルモンの%である。直線I<sub>50</sub>と上記曲線との交点から、受容体に対するトリチウム化ホルモンの結合を50%だけ抑止するコールド参照ホルモンの濃度(CH)及びコールド被検化合物の濃度(CX)を算定することができる。しかし、被検化合物の相対的結合親和性(RBA)は方程式 $RBA = 100(CH)/(CX)$ により決定される。RBAで表わした下記の結果が得られた。この研究では、参照化合物(テストステロン)=100とする。

【0069】

【表1】

10

30

40

38

化合物、例	インキュベーション 30分	インキュベーション 24時間
1	27.5	3
2	22	6
4	21	5
11	28	8
12	128	92
13	31	39
14	27	7
15	69	24

【0070】2) オルニチンデカルボキシラーゼの定量による本発明の化合物の男性ホルモン活性又は抗男性ホルモン活性の決定

#### ・処理操作

生後6週間であって24時間前に去勢した雄のスイスマウスに被検化合物を経口(0.5%メチルセルロース懸濁液)で投与すると同時にテストステロンプロピオネート3mg/kg(5%のベンジルアルコールを含有するごま油溶液)を皮下注射して抗男性ホルモン活性を決定する。作動活性はテストステロンプロピオネートの不存在下に決定される。被検化合物及びテストステロンプロピオネートは共に10ml/kgの容量で投与する。処理して16時間後に、動物を殺し、腎臓を切除し、次いでテフロン/ガラスグラインダーにより、250μMのピリドキサルホスフェート、0.1mMのEDTA及び5mMのジチオトレイトを含有する10容の50mMトリス-HCl緩衝液(pH7.4)中で0℃でホモジナイズする。次いで、ホモジネートを105,000Gで45分間遠心分離する。

#### ・測定の原理

37℃においては、腎臓オルニチンデカルボキシラーゼはコールドオルニチンとトリチウム化オルニチンとの同位体混合物をコールドブトレシン及びトリチウム化ブトレシンに転化させる。ついで、ブトレシンを選択的イオン交換紙上に集める。乾燥後、過剰のトリチウム化及びコールド未転化オルニチンを0.1Mアンモニア水で3回洗浄することにより除去する。イオン交換紙を乾燥し、次いでアクアライトシンチレーション剤を添加した後、放射能をカウントする。結果は、蛋白質1mg当たり1時間で形成されたトリチウム化ブトレシンのfモル数(10<sup>-15</sup>M)で表わされる。下記の結果が得られた。

【0071】

【表2】

(21)

特開平4-308579

39

40

例11の化合物	拮抗 (PO)	3 mg/kg	83%
例12の化合物	拮抗 (PO)	0.1 mg/kg	12%
		0.3 mg/kg	36%
		1 mg/kg	68%
		3 mg/kg	94%
		10 mg/kg	99%
	作動 (PO)	10 mg/kg	0%
例14の化合物	拮抗 (PO)	3 mg/kg	87%
例15の化合物	拮抗 (PO)	0.3 mg/kg	4%
		1 mg/kg	82%

10

【0072】・結論上記の試験は、本発明の被検化合物が強い抗男性ホルモン活性を有し、作動活性を欠いていることを示す。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 233/84

7252-4C

233/88

7252-4C

(72)発明者 ダニエル・フィリベール

フランス国ラ・バレンヌ・サン・イレー  
ル、リュ・シュバリエ、16

(72)発明者 ジヤンジオルジュ・テューシュ

フランス国パンタン、リュ・ラボワジェ、  
3

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 06-073017  
(43) Date of publication of application : 15. 03. 1994

(51) Int. Cl. C07D233/86  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
A61K 31/415  
C07D233/80  
C07D233/88

(21) Application number : 05-148371 (71) Applicant : ROUSSEL UCLAF  
(22) Date of filing : 28. 05. 1993 (72) Inventor : GAILLARD-KELLY MARTINE  
GOUBET FRANCOIS  
PHILIBERT DANIEL  
TEUTSCH JEAN-GEORGES

## (30) Priority

Priority	92 9208431	Priority	08. 07. 1992	Priority	FR
number :		date :		country :	

(54) NEW SUBSTITUTED PHENYLIMIDAZOLIDINE, ITS PREPARATION, ITS USE AS MEDICINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING IT

## (57) Abstract:

PURPOSE: To obtain new substituted phenylimidazolidine having anti-androgenic activity useful as a therapeutic agent for prostatomegaly, benign or malignant tumor, hirsutism, acne, seborrhea, androgenetic alopecia, hyperpilocity, hypopilosity or the like.

CONSTITUTION: This substituted phenylimidazolidine of formula I [R1 is cyano, nitro or halogen; R2 is trifluoromethyl or halogen; -A-B- is formula II (X is O or S; R3 is H, alkyl, alkenyl, trialkylsilyl, acyl or the like); Y is O, S or =NH] e.g. 4-(4,4-dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitrile is obtained e.g. by reacting a compound of formula IV with a compound of formula V (R3' is R3) in the presence of e.g. a tertiary base to form a compound of formula VI, then, if necessary or desirable removing a protecting group and carrying out hydrolysis or the like of =C=NH. The compound of formula I is also useful as an idiosyncratic marker of an androgen receptor.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	13.03.2000
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	21.06.2005
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	
[Date of registration]	
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	2005-16832
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	01.09.2005
[Date of extinction of right]	

Copyright (C); 1998, 2003 Japan Patent Office